



## *AUTO IMMUNITE :*

### *les renseignements cliniques sont indispensables !*

La diagnostic des maladies auto-immunes est important car un traitement adapté et précoce permet de **ralentir leur progression** en **prévenant des complications** souvent grevées d'une lourde morbidité. La stratégie diagnostique consiste à dépister en immunofluorescence les auto anticorps puis, en cas de positivité, à identifier la cible antigénique en ELISA et/ou immunodot parmi la centaine d'auto-anticorps actuellement connus en auto-immunité.

<b>Prévalence des principales maladies auto-immunes (pour 100 000 habitants)</b>	
Polyarthrite rhumatoïde	500
Syndrome de Gougerot-Sjögren	100-500
Lupus érythémateux systémique	10-50
Sclérodermie	3-25
Dermatopolymyosite	6-7

**La présence systématique des éléments cliniques motivant la prescription est un pré requis indispensable pour une recherche ciblée.**

## **MALADIES AUTO IMMUNES (MAI) NON SPECIFIQUES D'ORGANE**

### **1. DEPISTAGE DES ANTICORPS ANTI NUCLEAIRES (ACAN) en IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE (IFI) : sur cellules HEp-2 avec dilution initiale au 1/80.**

- ⇒ **Sensibilité variable** suivant la pathologie recherchée (LES Se > 95% ; sclérodermie Se = 60-90% ; Gougerot-Sjögren Se = 40-70% ; dermatomyosite, polymyosite Se = 40-70%, connectivite mixte Se = 100%)
- ⇒ **Peu spécifique** : nécessité de confirmation par ELISA ou DOT
- ⇒ Titre de 1/80 non significatif (10 à 15% de la pop. générale), un titre de 1/640 est considéré comme fort
- ⇒ **ACAN + à titre faible** fréquent chez le sujet âgé (femme > 60 ans), infections, médicaments, tumeurs ou hémopathies..., parfois transitoirement positifs, à contrôler à distance.
- ⇒ En dehors d'un lupus induit, un ACAN n'est pas un marqueur de suivi (pas de corrélation entre taux et activité de la MAI)

### **2. IDENTIFICATION : spécificité de l'anticorps détecté**

- **Anticorps anti DNA natif (ADNA)** : technique ELISA
  - **ELISA screening** : nombre restreint d'ENA : anti Sm / RNP / SS A / SS B / centromère / Scl 70 + Jo 1
    - Si + => **ELISA identification** précise du type d'ENA impliqué
    - **En fonction des renseignements cliniques** présents sur la prescription
- => choix d'un immunodot complémentaire pour double confirmation **ou recherche d'autres ENA** :
- ADNA, Sm, RNP, ribosome, histones, nucléosome, PCNA, PM/Scl, mitochondrie de type 2, Ro-52, Scl70, PM-Scl... **en cas de suspicion de LES ou lupus induit, sd de chevauchement...**
  - ARN-t synthétases : Jo1, PL7, PL12, SRP, Mi-2, Ku, PM Scl-75, PM-Scl-100, EJ, OJ et Ro-52 **en cas de suspicion de myopathies inflammatoires auto-immunes** (+TIF1, MDA5, NXP2, SAE, cN-1A à partir de 2022 / nouveau dot)
  - Scl-70, centromères A et B, fibrillarine, RNA polymerase III, NOR90, Th/To, Pm Scl-75, Pm Scl-100, Ku, PDGFR et Ro-52 **en cas de suspicion de sclérodermie**
  - anti DFS-70 (de bon pronostic car non associé significativement aux MAI)



# Comment prescrire en auto-immunité ?

**DEPISTAGE  
MAI NON  
SPECIFIQUE  
D'ORGANE**

=

**ACAN**  
*IFI*

Déclenchement  
si ACAN  $\geq$  1/160

**ADNA**  
*Elisa*

**ENA « screening »**  
*Elisa*  
Nombre restreint d'ENA

« ENA spécifiques »  
Immunodot/blot

1. Motivé par renseignement clinique ou sur prescription explicite
2. Aspect IFI évocateur

**Prescription « idéale » pour dépistage de MAI non spécifique d'organe**

= ACAN + contexte clinique

Rares faux négatifs en dépistage par ACAN pour Ro/SS-A et Jo-1

Arthralgies, myalgies, syndrome sec, manifestations cutanées : syndrome de Raynaud, sclérose, télangiectasies ou purpura, photosensibilité, érythème malaire, ulcérations, alopecie, toute atteinte rénale, neurologique, pulmonaire inexplicées...  
ou recherche de LES/lupus induit/SGS/sclérodemie/connectivite/mixte/myosite...

«Routine »

Dot spécifique

## ASPECT DES ACAN en IFI (B40 = 10 euros)

=> Type de fluorescence + titrage si positif

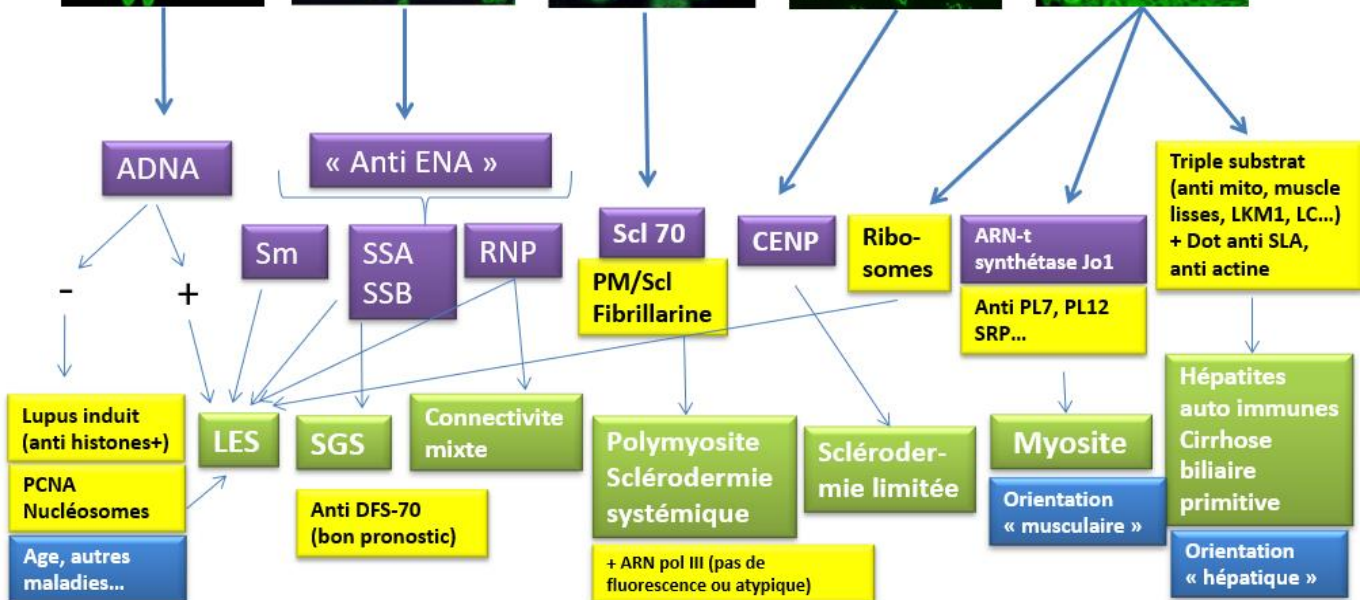
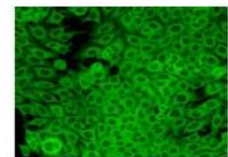
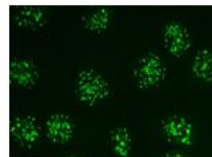
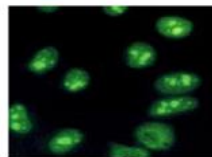
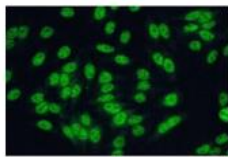
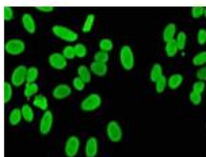
Homogène

Mouchetée

Nucléolaire

Centromérique

Cytoplasmique



Situation clinique	Auto anticorps	Se	Spé	Remarques
<b>LUPUS ERYTHE-MATEUX SYSTEMIQUE</b>  *Ac de grande valeur diagnostique  *Ac « associés »	<b>ACAN</b>	95-100%	<b>57%</b>	
	<b>ADNA</b>	Elisa : 70-85%	Elisa : variable  Farr : 99% (si taux élevé) (radio-immunologie)	- Grande valeur diagnostique à titre élevé (>3N) - 10 à 30% des LES débutant sont ADNA neg - Marqueur de néphropathie lupique (associé à hypocomplémentémie) - Marqueur d'activité LES (suivi) - association à anti histones dans 50% des cas <b>A titre faible</b> : SGS, Sharp, hep. AI de type I, SAPL, lupus induit, PR, infections virales, héparine, anti TNF++...
	<b>Anti nucléosome</b>	65-85% (LES ADNA+) 5% (LES ADNA-)	99%	- Lupus sans ADNA (= « nucléosomes restreints ») : à rechercher sur ACAN homogène avec ADNA neg - Plus précoce que ADNA dans le diagnostic et le suivi de rechute du LED - Marqueur de néphropathie
	<b>Anti Sm</b>	5-10% 30% non caucasien	99%	- Spécifique du LED - Marqueur de néphropathie lupique
	<b>Anti U1-RNP</b>	20-40%	Faible	- Marqueur de bon pronostic rénal (en l'absence d'ADNA), sensible corticothérapie - Associé à connectivite mixte, myosite ou sd de Raynaud
	<b>Anti-Ro/SS-A</b>	20-30%	85-95%	-Lupus « séro-négatif » (ACAN-) = 2% -Associé à photosensibilité, syndrome sec -Lupus cutané subaigu -Lupus néonatal avec BAV définitif (risque de survenue = 2% à la 1ere grossesse, et 15% pour grossesse ultérieure) A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif (car faux négatifs existent sur cellule Hep2).
	<b>Anti-La/SS-B</b>	5-10%	Faible	-Lupus néonatal
	<b>Anti PCNA</b>	2%	Elevée	-Neuro lupus / lupus + thrombopénie
	<b>Anti Ribosomes</b>	10-40%		-Atteinte neuropsychiatrique du lupus ? -A rechercher en cas de négativité des autres marqueurs avec clinique évocatrice -Marqueur de suivi
	<b>Anti Ku</b>	1-10%	Faible	Ac non spécifique LES/G.Sj/sclérodemie-polymyosite/sclérodemie (sd de chevauchement)...
<b>LUPUS INDUIT</b>	<b>ACAN</b>	< 50%		
	<b>Anti histones</b> (sans ADNA)	95-100%	<b>Faible</b> (PR, SGS, G.Sj....)	Prise prolongée de médicaments inducteurs : atb, minocycline, isoniazide, anticonvulsivants, B bloquants, anti TNF, statines... Négativation à l'arrêt du traitement en qq mois.

<b>SYNDROME GOUGEROT SJÖGREN</b>	<b>ACAN (moucheté)</b>	40-60%		Marqueur de complications extra glandulaires (arthralgies, pneumopathie interstitielle, sd de Raynaud)
	<b>Anti-Ro/SS-A</b>	70%  15% pour G.sj secondaire à PR	85% (PR, dermato myosite, polymyosite, connectivite mixte...)	A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif car faux négatifs existent sur cellule Hep2.  Association SS-A + SS-B spécifique du SGS avec risque accru de complications extra glandulaire (arthralgies, sd de Raynaud,...) Risque de BAV néonatal chez la femme enceinte
	<b>Anti-La/SS-B</b>	30-40%	95%	Souvent associés aux Anti-Ro/SS-A
	<b>F. Rhumatoïde</b>	50-90%		Titre élevé

<b>CONNECTIVITE MIXTE</b> (ou syndrome de Sharp)	<b>ACAN</b>	95%		
	<b>U1-RNP</b>	100%		Titre élevé + absence d'auto-anticorps caractéristiques d'autres connectivites (à l'exception des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB en cas de syndrome de G.Sjögren associé). Si présence = syndrome de chevauchement

<b>« Syndrome des anti synthétases »</b> Myosite, arthrite, sd de Raynaud, PID, mains de mécaniciens  <b>POLYMYOSITE (PM)</b>  <b>DERMATOMYOSITE (DM)</b>	<b>ACAN</b>	40-70%		
	<b>Jo-1</b>	PM = 25% DM = 10%	<b>100%</b>	Le plus fréquent et de mauvais pronostic (fibrose pulmonaire) A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif car faux négatifs existent sur cellule Hep2.
	<b>PL-7</b>	Prévalence : <5%		Polydermatomyosite. Atteinte articulaire sévère + atteinte pulmonaire. Atteinte musculaire au second plan
	<b>PL-12</b>	Prévalence : <5%		Polydermatomyosite. Atteinte pulmonaire interstitielle
	<b>Anti SRP</b>	Prévalence : <5%		<b>Myopathie nécrosante</b> à anticorps anti-SRP, PM/DM Urgence autoimmune, atteinte musculaire sévère, résistante à la corticothérapie avec risque de rhabdomyolyse +/- atteinte cardiaque +/- PID. De mauvais pronostic.
	<b>Anti Mi 2</b>	10-15%	97%	Dermatomyosite de l'adulte et de l'enfant Associé à un meilleur pronostic Myosite idiopathique. Polymyosite Mi-2β : DM associé à néoplasie
	<b>Anti Ku</b>	2%	Faible	Myosite non spécifique, association avec un nombre élevé de MAI systémique
	<b>Anti EJ Anti OJ</b>	<1%		Pneumopathie interstitielle diffuse
	<b>Anti-CADM-140/MDA-5</b>	13-25%		Dermatomyosite DM et DM amyopathique +/- DM associé au carcinome Pneumopathie interstitielle diffuse réfractaire Lésions cutanées sévères, ulcérations buccales Arthralgies, arthrites
	<b>Anti-TIF1</b>	17-30%		Dermatomyosite DM et DM amyopathique Atteintes cutanées et musculaires sévères Atteintes vasculaires Arthrites

				Association à un risque élevé de néoplasie (poumon, digestif, gyneco...)
	<b>Anti-NXP2</b>	18-50%		Dermatomyosite juvénile Calcinose Ulcérations cutanées, atteintes musculaires sévères DM sévère avec risque élevé de néoplasie
	<b>Anti-SAE</b>	8%	Haute	Dermatomyosite DM et DM amyopathique Atteinte cutanée +/- évolution vers atteinte musculaire +/- systémique (PID)
	<b>cN-1A</b>	30%		Myosite à inclusion rare (IBM) : mécanisme dégénératif (patients âgés) : pronostic sévère
	<b>Ro-52</b>	25%		Myosite

<b>SCLERO-POLYMYOSITE</b>	<b>PM/Scl</b>	25%	90-98%	Syndrome de chevauchement myosite/sclérodémie limitée ou systémique : associé à un risque accru de pneumopathie interstitielle. (Polymyosite isolée = 5% ; Sclérodémie syst = 3%) Syndrome de Raynaud isolée Arthrite
	<b>Anti Ku</b>	1-4%		Ac non spécifique LES/sclérodémie-polymyosite/sclérodémie

<b>SCLERODERMIE</b>	<b>ACAN</b>	<b>90%</b>		
<b>SCLERODERMIE LIMITEE (60%)</b>	<b>Anti CENP (Centromère)</b>	65%	85-90%	Atteinte cutanée limitée aux extrémités Ex syndrome de CREST (calcinose, Raynaud, dysmotilité oesophage, sclérodactylie, télangiectasies). Syndrome de Raynaud primitif isolé (se = 25%) Pronostic plus favorable à évolution lente +/- HTAP (tardive) ou CBP plus rarement. Risque augmenté de calcinose, nécrose digitale. Pas de fibrose pulmonaire
	<b>Anti Scl70</b>	< 10%		
	<b>Anti ARN pol III</b>	10%	95%	Mauvais pronostic (atteinte cutanée sévère, fibrose interstitielle, HTAP, crise rénale sclérodémique, carcinomes...)
	<b>Anti Th/To</b>	2-10%	99%	Evolution possible vers fibrose pulmonaire, HTAP, atteinte rénale
<b>SCLERODERMIE SYSTEMIQUE (40%)</b>  Raynaud Atteinte cutanée Atteinte systémique	<b>Anti Scl 70 (= anti DNA topoisomerase I)</b>	40%	100%	Sclérodémie cutanée étendue Manifestations viscérales (atteintes neurologiques, digestives, pulmonaire, cardiaque, rénale...) Mauvais pronostic (fibrose interstitielle, HTAP...)
	<b>Anti CENP</b>	< 10%		
	<b>Anti ARN pol III</b>	15-20%	98%	Mauvais pronostic (fibrose interstitielle, HTAP, crise rénale sclérodémique, carcinomes...)
	<b>Anti Fibrillarine (U3-RNP)</b>	5-20%	96%	Pronostic +/- sévère : atteinte interstitielle pulmonaire, musculaire, rénale, cardiaque, lésions cutanées diffuses, HTAP, ...
	<b>Anti Th/To</b>	2-10%	99%	Fibrose pulmonaire, HTAP, atteinte rénale
	<b>Anti Nor90</b>	>5%	Modéré	Pneumopathie interstitielle diffuse mais de pronostic favorable

Renseignements cliniques indispensables pour l'expertise du biologiste médical (interprétation, et ajout éventuel d'examens complémentaires utiles en fonction des résultats et du contexte)

**PATIENT**

Coordonnées Médecin / Tampon

NOM : .....  
Prénom : .....  
Nom de Naissance : .....  
Sexe :  F  M  
Date de Naissance : ...../...../.....  
Adresse : .....  
Code Postal : .....  
Ville : .....  
N° de Sécurité Sociale : .....  
N° de Mobile : .....

**Prescription**

- Ac anti nucléaires (ACAN, AAN)  
NB : si ACAN  $\geq$  1/160 => recherche ac anti DNA natif + ENA
- Ac anti DNA natif (ADNA)
- Ac anti antigènes nucléaires solubles (ENA) (comprend : anti SmD3, anti U1RNP, anti SSA, anti SSB, anti centromère B, anti Scl 70 et anti Jo1)  
*La recherche d'ENA peut être complétée par une recherche en Dot d'anti : DSF70, Ro52, Pm/Scl, PCNA, nucléosomes, histones et anti ribosomes.*
- Ac anti cardiolipines IgG et IgM et anti B2GP1 IgG et IgM } dépistage SAP
- Recherche ACC (anti coag circulant) 2 tube bleus
- Ac anti cytoplasme des PN neutrophiles (ANCA) } dépistage vascularite, polyangéite microscopique, sd Churg et Strauss, Wegener, M.CI...
- Ac anti MPO  Ac anti PR3
- Ac anti peptides cycliques citrullinés (anti CCP) } diagnostic de polyarthrite rhumatoïde
- Facteurs rhumatoïdes
- Ac anti Transglutaminase (IgA) : dépistage de la maladie coeliaque
- Ac anti mitochondrie de type II, ac anti muscles lisses, ac anti LKM1, ac anti cytosol (anti LC), ac anti ribosomes, ac anti cellules pariétales gastriques (triple substrat) : dépistage hépatite auto-immune, CBP, maladie Biermer  
*Un Dot Blot de confirmation est réalisé en cas de présence d'une fluorescence évocatrice sur triple substrat pour rechercher : M2, BPO, Sp100, PML, gp210, LKM1, LCI, SLA et Ro52. Confirmation des anti actines par un Dot.*
- Ac myosites (Dot Blot) : MI2, Ku, Pm/Scl 75 et 100, Jo1, SRP, PL7, PL12, EJ, OJ et Ro52 (HN 45 €)
- Ac sclérodermie (Dot Blot) : Scl70, centromères A et B, ARN polymérase III, fibrillarine, NOR90, Th/To, Pm/Scl100 et 75, Ku, PDGFR et Ro52 (HN 45 €)

**ELEMENTS CLINIQUES**

- (entourez svp)
- Polyarthralgie > 6 mois
  - Syndrome sec
  - Atteinte cutanée    Atteinte rénale
  - Syndrome de Raynaud
  - Une capillaroscopie a-t-elle été réalisée ? .....
  - Si oui, est-elle anormale ? .....
  - Atteinte pulmonaire    Atteinte ORL
  - Atteinte neuro    Atteinte cardiaque
  - Thrombose veineuse profonde
  - Thrombose artérielle
  - Fausse couches à répétition
  - MFU < 10 SA
  - Accouchement prématuré < 34 SA avec éclampsie
  - Atteinte hépatique
  - cytolysé
  - cholestase
  - Atteinte musculaire
  - Autr : .....

Signature du prescripteur

V1 - oct 2021

**En résumé**

- **Importance du dépistage précoce** : toujours tenter de caractériser l'auto anticorps avant d'introduire un traitement à visée immuno-suppressive (risque de faux négatifs iatrogène) + impact pronostic
- **Absence de renseignement clinique lors d'une prescription d'ACAN/ADNA/ENA = perte de chance diagnostique** du fait de la complexité et la variété d'anticorps disponible à la recherche, la non prise en charge par l'Assurance Maladie interdisant de pratiquer ces examens de façon systématique.
- ⇒ **Il est recommandé d'utiliser la fiche de prescription ci-jointe**
- ⇒ **En l'absence de renseignements transmis, le laboratoire tracera dans les dossiers concernés une non-conformité à partir de janvier 2022.**